

SOLID PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING THIOUREA DERIVATIVE

Publication number: JP6305960

Publication date: 1994-11-01

Inventor: SUZUKI SHIGEKI; KAWAHARA KAZUO; YAMASHITA SATOSHI; WATANABE TOMIO; SUZUKI HIRONORI

Applicant: TERUMO CORP

Classification:

- international: A01N47/28; A01N47/30; A61K31/34; A61K31/357; A61P1/04; C07D317/58; C07D319/18; C07D405/12; A01N47/28; A01N47/30; C07D317/58; A01N47/28; A61K31/34; A61K31/357; A61P1/00; C07D317/00; C07D319/00; C07D405/00; A01N47/28; C07D317/00; (IPC1-7): A01N47/28; A01N47/30; C07D317/58; A61K31/34; C07D319/18; C07D405/12

- european:

Application number: JP19930263814 19931021

Priority number(s): JP19930263814 19931021; JP19930039042 19930226

[Report a data error here](#)

Abstract of JP6305960

PURPOSE:To obtain the pharmaceutical preparation, having antimicrobial and antiulcer actions on *Helicobacter pylori* and good in elution properties and stability by blending a specific thiourea derivative with an acidic substance. **CONSTITUTION:**The objective solid pharmaceutical preparation is obtained by providing a microscopic partition wall (e.g. surface treatment by powder coating or coating with a film-forming substance) and blending a thiourea derivative of the formula [R¹ and R² are lower alkyl, (CH₂)X-CHR³-(CH₂)Y (R³ is H or lower alkyl; X and Y are 0-2); A is the formula CH=CH or CH=N; (1) is 1 or 2; (m) is 0-2; (n) is 1-5] with an acidic substance providing pH ≤ 6.5 when dissolved in purified water (e.g. succinic acid or malic acid) so as not to come into mutual contact thereof.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-305960

(43) 公開日 平成6年(1994)11月1日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/34	A C L	7431-4C		
C 0 7 D 319/18				
405/12	2 1 1	7602-4C		
// A 0 1 N 47/28	1 0 1			
47/30	E	9159-4H		

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平5-263814	(71) 出願人	000109543 テルモ株式会社 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号
(22) 出願日	平成5年(1993)10月21日	(72) 発明者	鈴木 繁樹 神奈川県横浜市南区永楽町2-17-10 プ ラザパーク大通り 802号
(31) 優先権主張番号	特願平5-39042	(72) 発明者	川原 一夫 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内
(32) 優先日	平5(1993)2月26日	(72) 発明者	山下 智 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チオウレア誘導体含有固形製剤

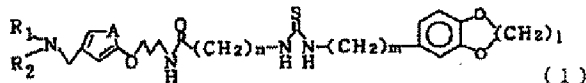
(57) 【要約】

【構成】 チオウレア誘導体と、精製水に溶解したときpH 6.5 以下になる酸性物質を互いに接触しないように微視的な隔壁を設けて配合した経口用製剤。

【効果】 ヘリコバクターピロリに対する抗菌作用および抗潰瘍作用を有するチオウレア誘導体の安定性の良い製剤が得られる。

* レゾ誘導体：

【附 1】



※ピロリ (*Helicobacter pylori*) に対する抗菌作用および抗潰瘍作用を有するものである (特開平 3-227466) が、酸性物質との塩は結晶性が極めて低くかつ塩基自体の結晶性が高いという特性があり、従来技術による塩の形成は結晶化ににくく、酸性物質を添加して乾式法あるいは湿式法にて製剤化しても、チオウレア誘導体と接触し、非晶質化し着色及び分解が起き良好な安定性が得られず充分な薬効も期待できないものであることがわかった。従って本発明の目的は、良好な溶出性および安定性を有するチオウレア誘導体の製剤を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】かかる点から、本発明者らは一般式（１）で表わされるチオウレア誘導体を有効成分とする溶出性及び安定性の優れた固形製剤を得ることを目的としてその製剤組成について研究を行ってきた。その結果、一般式（１）で表わされるチオウレア誘導体を固形製剤にするに当たり、チオウレア誘導体もしくはその顆粒または／および精製水に溶解したとき pH を 6.5 以下にする酸性物質もしくはその顆粒をコーティングする。酸又はチオウレア誘導体の一方を追加または製錠後コーティングし、他方をドライコーティングすることにより、溶出特性、安定性が特異的に改善される固形製剤が得られることを見出し本発明を完成した。つまり上記本発明とは下記的一般式（１）で表わされるチオウレア誘導体：

【0005】

【化2】

$$\begin{array}{c} R_1 \\ | \\ N \text{---} C=C(A) \text{---} O \text{---} CH_2 \text{---} NH \text{---} C(=O) \text{---} (CH_2)_n \text{---} NH \text{---} S \text{---} NH \text{---} (CH_2)_m \text{---} \text{Naphthalene} \text{---} (CH_2)_l \\ | \\ R_2 \end{array} \quad (1)$$

酸性物質が有機酸または酸性塩類からなる製剤である。

【0007】また、本発明は下記的一般式（1）で表わされるチオウレア誘導体もしくはその顆粒と、精製水に溶解したときpHを6以下にする酸性物質もしくはその顆粒のどちらかまたは両成分ともコーティングすることを特徴とする固形製剤及びその製造方法である。本発明で使用するチオウレア誘導体は結晶性の粉末であり、一般に水に対して難溶性である。そしてチオウレア誘導体（1）の典型例としては、例えば下記的一般式（2）で表わされるTRM-115である。

[0008]

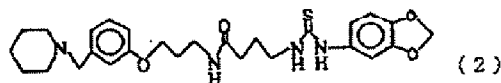
【化3】

(3)

特開平6-305960

3

4



【0009】上記のTRM-115は融点117℃の白色又は微黄色の結晶状の粉末であり、クロロホルムに極めて溶け易く、エチルアルコール、メチルアルコール、アセトニトリルにやや溶け易く、水にはほとんど溶けない。本発明に使用できるチオウレア誘導体は、もちろん上記一般式(2)のものに限定されず上記一般式(1)で表わされるチオウレア誘導体であれば良い。また、酸性物質は生体に対し無毒であればよく、たとえば、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、リン酸2水素カリウムなどがあげられる。本発明の微視的な隔壁には、粉末コーティングによる表面処理または成膜性物質のコーティングなどがあげられる。

【0010】粉末コーティングに使用できる成分としては、一般に医薬品に用いられる賦形剤であればよく、たとえば、乳糖、デンプン、タルク、酸化チタン、白糖、ブドウ糖、リン酸カルシウム、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、炭酸カルシウム結晶セルロースなどあげられる。また、成膜性物質は、生体にとって無毒であればよく、例えば、コーティング剤は、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メチルセルロース、ポリビニールアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルエチルセルロース、エチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、アミノアルキルメタアクリレート、メタアクリル酸コポリマー(Eudragid RS、E、L、L30D、NE30D)、シェラックなど生体に無害な高分子の成膜性物質が挙げられる。

【0011】前記のコーティング剤は、他に可塑剤たとえばアセチル化モノグリセリド、ジエチルフタレート、トリアセチン、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸トリブチル、又はクエン酸アセチルトリブチルのようなクエン酸エステル、プロピレング*

*リコール、トリブチリン、グリコール酸ブチル、ブチル、グリセリン、ポリエチレングリコール、トリ酢酸グリセリル、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジブチル、ヒマシ油、又はアセチルモノグリセリドを添加することも可能である。また、着色剤のようなコーティングの技術分野において周知の他のコーティング添加剤を加えることもできる。

【0012】コーティング剤及びコーティング添加剤の個々の量は、当業者によって定められる限界の範囲内において変動させることができる。

好適には当該コーティング剤は：

コーティング剤 40~100 (W/W%)
可塑剤 0~20 (W/W%)

からなり、コーティングを施していない投与剤形に対して2~30%の量のコーティング剤好ましくは2~14%の量にて存在する。用いるコーティング剤は、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロースである。好ましい可塑剤はプロピレングリコールである。

【0013】本発明の固形製剤は、チオウレア誘導体(1)もしくはチオウレア誘導体に、賦形剤、崩壊剤、結合剤を常法により混合、造粒した粒状物と、有機酸もしくは有機酸に、賦形剤、崩壊剤、結合剤を常法により混合、造粒した粒状物の両成分または一方にコーティングし、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、さらには、崩壊剤、賦形剤等を加え錠剤にすることにより製造することができる。好ましくは当該有機酸の配合量は、TRM-115、80mgに対して10mg~80mgである。以下、実施例を示し本発明を更に詳細に説明する。

【0014】

【実施例】

(実施例1) ヒドロキシプロピルセルロースの全量をエチルアルコール・水混液(1:1)に溶かして以下の組成の2.5%(w/w)の溶液を得た。(以下結合液-1)

結合液-1

ヒドロキシプロピルセルロース
エチルアルコール
精製水

5 部
97.5 部
97.5 部

【0015】乳糖、クロスカルメロースナトリウム、TRM-115をベンチナーダー(PN1:入江商会)で混合し、結合液-1を加え練合し、ペレッター(EMK-1:不二パウダル)で造粒する(スクリーン穴径0.

A顆粒-1

乳糖
クロスカルメロースナトリウム
TRM-115

78.2 部
14.0 部
100.0 部

6mm)。この湿式顆粒を乾燥し、顆粒を得る。次にこの顆粒を解砕し18.5メッシュパス42メッシュオンで分級し以下の組成の顆粒を得る。

ヒドロキシプロピルセルロース	1.8 部	
結合液-1	72.0 部	
【0016】コハク酸をピンミル(160Z:パウレック)で粉砕し結合液-1を加えベンチナーダーで練合しベレッターにて造粒する(スクリーン孔径0.6mm)。こ*	*の湿式顆粒を乾燥し顆粒を得る。次にこの顆粒を解砕し18.5メッシュパス42メッシュオンで分級し以下の組成の顆粒を得る。	
B顆粒-1		
コハク酸	20.0 部	
ヒドロキシプロピルセルロース	1.0 部	
【0017】B顆粒-1を以下の組成に示したコーティング液※	※ン液にてスプレーコートする。	
コーティング液-1		
エチルセルロース	75.0 部	
クエン酸トリエチル	0.75 部	
精製水	150.0 部	
エチルアルコール	1500.0 部	
【0018】B顆粒-1を流動層造粒装置(STREA-1:パウレック)に入れ以下の条件でコーティングし★	★た。	
充填量	300.0 g	
入口温度	20~30℃	
噴霧圧	1~2kg/m ²	
コーティング液流量	5 g/分	
スプレーしたコーティング液量	517.7 g	
【0019】A顆粒-1とコーティングしたB顆粒-1、乳糖、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウムを以下の通りとりV型混合機(VK-1:池本理化)にて混合する。次に、一錠当たりのTR★	★M-115の含量が80mgでかつ有機酸の含量が30mgとなるようにとなるように単発打錠機(KT-2:池本理化)にて打錠した。	
A顆粒-1	155.20 部	
B顆粒-2	32.25 部	
乳糖	108.05 部	
クロスカルメロースナトリウム	3.5 部	
ステアリン酸マグネシウム	1.0 部	
【0020】(実施例2)実施例1で調製したB顆粒-1を以下の組成に示したコーティング液にてスプレーコートする。	◆プロピレングリコール 5 部	
コーティング液-2	エタノール 250 部	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 25 部 ◆	精製水 125 部	
充填量	500 g	
給気温度	40~50℃	
噴霧空気圧	1~2kg/cm ²	
コーティング液量	765 g	
【0022】このコーティングしたB顆粒(B顆粒-3とする)と、実施例1で調製したA顆粒をクロスカルメロースナトリウム、乳糖、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウムを以下の通りとり、V型混合機にて混合*	40*する。次に、一錠当たりのTRM-115の含量が80mgでかつ有機酸の含量が30mgとなるようにとなるように実施例1と同様に打錠した。	
A顆粒-1	155.20 部	
B顆粒-3	33.33 部	
乳糖	76.97 部	
結晶セルロース	30.0 部	
クロスカルメロースナトリウム	3.5 部	
ステアリン酸マグネシウム	1.0 部	
【0023】(実施例3)実施例1で調製したB顆粒-1	50 1に以下の組成に示したコーティング液にてスプレーコ	

ートする。

コーティング液-3
 オイドラギットNE30D 83.3 部
 精製水 166.6 部
 【0024】B顆粒-1を流動層造粒機に入れ以下の条* *件でコーティングした。
 充填量 500g
 給気温度 30~40℃
 噴霧空気圧 1~2Kg/cm²
 コーティング液量 249.9g

【0025】このコーティングしたB顆粒(B顆粒-4 10%混合し顆粒剤とした。
 とする)と、実施例1で調製したA顆粒と下記の割合で※
 A顆粒 155.2 部
 B顆粒-4 30.8 部

【0026】(実施例4) 実施例1で調製したB顆粒- ★ートする。
 1に以下の組成に示したコーティング液にてスプレーコ★

コーティング液-4
 オイドラギットRS100L 25 部
 ポリエチレングリコール#6000 2.5 部
 エタノール 250 部
 精製水 80 部
 【0027】B顆粒-1を流動層造粒機に入れ以下の条☆ ☆件でコーティングした。
 充填量 500g
 給気温度 40~50℃
 噴霧空気圧 1~2Kg/cm²
 コーティング液量 357.5g

【0028】このコーティングしたB顆粒(B顆粒-5 ◆1カプセル当たりのTRM-115の含量が80mgで
 とする)と、実施例1で調製したA顆粒にステアリン酸 かつ有機酸の含量が30mgとなるようにとなるように
 マグネシウムを加え、V型混合機にて混合する。次に、 ◆ 2号カプセルに充填した。
 A顆粒-1 155.20 部
 B顆粒-5 33.22 部
 ステアリン酸マグネシウム 1.0 部

【0029】(実施例5) 実施例1で調製したA顆粒- ★ートする。
 1に以下の組成に示したコーティング液にてスプレーコ★

コーティング液-5
 ヒドロキシプロピルメチルセルロース 25 部
 プロピレングリコール 5 部
 エタノール 250 部
 精製水 125 部
 【0030】A顆粒-1を流動層造粒機に入れ以下の条※ ※件でコーティングした。
 充填量 500g
 給気温度 40~50℃
 噴霧空気圧 1~2Kg/cm²
 コーティング液量 765g

【0031】このコーティングしたA顆粒(A顆粒-2 混合する。次に、一錠当たりのTRM-115の含量が
 とする)と、実施例1で調製したB顆粒-1をクロスカ 80mgでかつ有機酸の含量が30mgとなるようにと
 ルメロースナトリウム、乳糖、結晶セルロース、ステア なるように打錠した。
 リン酸マグネシウムを以下の通りとり、V型混合機にて

A顆粒-2 164.5 部
 B顆粒-1 31.5 部
 乳糖 57.0 部

(6)

特開平6-305960

9

10

結晶セルロース	30.0 部
クロスカルメロースナトリウム	15.0 部
ステアリン酸マグネシウム	2.0 部

【0032】(実施例6) ヒドロキシプロピルセルロース *して以下の組成の2.5%w/wの溶液を得た。(以下結合
スの全量をエチルアルコール・水混液(1:1)に溶か* 液-1)

結合液-1	
ヒドロキシプロピルセルロース	5 部
エチルアルコール	97.5 部
精製水	97.5 部

【0033】クエン酸をピンミルで粉砕し結合液-1を 10%粒を得る。次にこの顆粒を解砕し18.5メッシュパス
加えベンチナーで練合しベレッターにて造粒する 42メッシュオンで分級し以下の組成の顆粒を得る。
(スクリーン穴径0.6mm)。この湿式顆粒を乾燥し顆*

B顆粒-6	
クエン酸	20.0 部
ヒドロキシプロピルセルロース	1.0 部

【0034】B顆粒-6を流動層造粒機に入れ以下の条★ ★件でコーティングした。

コーティング液-2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	25 部
プロピレングリコール	5 部
エタノール	250 部
精製水	125 部

条件	
充填量	500 g
給気温度	40~50℃
噴霧空気圧	1~2 Kg/cm ²
コーティング液量	765 g

【0035】このコーティングしたB顆粒(B顆粒-7
とする)と、実施例1で調製したA顆粒をクロスカルメ
ロースナトリウム、乳糖、結晶セルロース、ステアリン
酸マグネシウムを以下の通りとり、V型混合機にて混合★

A顆粒-1	155.20 部
B顆粒-7	33.33 部
乳糖	64.47 部
結晶セルロース	30.0 部
クロスカルメロースナトリウム	15.0 部
ステアリン酸マグネシウム	2.0 部

【0036】(実施例7) ヒドロキシプロピルセルロース ◆して以下の組成の2.5%w/wの溶液を得た。(以下結合
スの全量をエチルアルコール・水混液(1:1)に溶か◆ 液-1)

結合液-1	
ヒドロキシプロピルセルロース	5 部
エチルアルコール	97.5 部
精製水	97.5 部

【0037】酒石酸をピンミルで粉砕し結合液-1を加
えベンチナーで練合しベレッターにて造粒する(ス
クリーン穴径0.6mm)。この湿式顆粒を乾燥し顆粒を*
*得る。次にこの顆粒を解砕し18.5メッシュパス42
メッシュオンで分級し以下の組成の顆粒を得る。

B顆粒-8	
酒石酸	20.0 部
ヒドロキシプロピルセルロース	1.0 部

【0038】B顆粒-8を流動層造粒機に入れ以下の条
件でコーティングした。
コーティング液-2

11

12

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	25 部
プロピレングリコール	5 部
エタノール	250 部
精製水	125 部

条件

充填量	500 g
給気温度	40~50℃
噴霧空気圧	1~2 Kg/cm ²
コーティング液量	765 g

【0039】このコーティングしたB顆粒（B顆粒-9とする）と、実施例1で調製したA顆粒をクロスカルメロースナトリウム、乳糖、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウムを以下の通りとり、V型混合機にて混合*

A顆粒-1	155.20 部
B顆粒-9	33.33 部
乳糖	64.47 部
結晶セルロース	30.0 部
クロスカルメロースナトリウム	15.0 部
ステアリン酸マグネシウム	2.0 部

【0040】（実施例8）実施例1のB顆粒-1に結晶セルロースおよびステアリン酸マグネシウムを加え混合後5mmφで打錠しさらにコーティングを施し、これを※核錠

B顆粒-1	31.5 部
結晶セルロース	15.0 部
ステアリン酸マグネシウム	0.5 部

【0041】核錠コーティング下記処方分のコーティング液を錠剤970部に対してコーティングする。

コーティング液-2

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	25 部
プロピレングリコール	5 部

★エタノール	250 部
精製水	125 部

【0042】これを核錠とし外層を1錠あたり以下の処方で行った。

実施例1のA顆粒-1	155.2 部
結晶セルロース	40.0 部
クロスカルメロースナトリウム	10.0 部
ステアリン酸マグネシウム	1.8 部

【0043】（実施例9）ピンミルで粉砕したコハク酸を、ヒドロキシプロピルセルロースを5%含有するエタノール溶液を結合液（結合液-2）として、ノンバレル103（球形ショ糖：フロイント産業社製）に、遠心流動コーティング装置（CF-360：フロイント産業社製）を用いて造粒した（B-顆粒10）。

結合液-2

ヒドロキシプロピルセルロース	5 部
エタノール	95 部
B顆粒-10	
ノンバレル103	10 部
コハク酸	10 部
結合液-2	10 部

【0044】この顆粒を乾燥したのち、同装置で結合剤1を噴霧しながら、コーンスターチを添加し粉末コーテ

ィングを行った（B顆粒-11）。

B顆粒-11	
B顆粒-10	10 部
結合液-2	5 部
コーンスターチ	5 部

【0045】また、同装置を使用し、結合液-1を噴霧しながらTRM-115とコーンスターチを3：1で混合した粉末を添加し造粒した（A顆粒-3）。

A顆粒-3	
ノンバレル103	10 部
TRM115	15 部
コーンスターチ	5 部
結合液-2	20 部

次に、一カプセル当たりのTRM-115の含量が80mgでかつ有機酸の含量が30mgとなるように2号カ

プセルに充填した。

【0046】（実施例10）結合液-2を媒体とし遠心流動コーティング装置（CF-360）を用い、ノンバレ103に、ピンミルで粉砕した酒石酸、乳糖、TRM115乳糖2倍散を順次ドライコーティングし、造粒しTRM115の含量が80mgになるように2号カプセルに充填した。

ノンバレ103 20部
酒石酸 40部 *

A顆粒-1
B顆粒-1
乳糖
結晶セルロース
クロスカルメロースナトリウム
ステアリン酸マグネシウム

【0048】（比較例2）実施例1のA顆粒-1をクロスカルメロースナトリウム、乳糖、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウムを以下の通りとり、V型混合機※

A顆粒-1
乳糖
結晶セルロース
クロスカルメロースナトリウム
ステアリン酸マグネシウム

【0049】（比較例3）結合液-2を媒体とし遠心流動コーティング装置（CF-360）を用い、ノンバレ103に、ピンミルで粉砕した酒石酸、TRM115乳糖2倍散を順次ドライコーティングし、造粒しTRM115の含量が80mgになるように2号カプセルに充填した。

ノンバレ103 20部
酒石酸 40部
TRM115乳糖2倍散 160部
結合液-2 100部

【0050】（各製剤の比較1）各製剤の溶出性を比較した。溶出試験は、実際の生体（胃液量約40ml、食

*乳糖 100部
TRM115乳糖2倍散 160部
結合液-2 100部

【0047】（比較例1）実施例1のA顆粒-1とB顆粒-1をクロスカルメロースナトリウム、乳糖、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウムを以下の通りとり、V型混合機にて混合する。次に、一錠当たりのTRM-115の含量が80mgでかつ有機酸の含量が30mgとなるようにとなるように打錠した。

155.2部
31.5部
66.3部
30.0部
15.0部
2.0部

※にて混合する。次に、一錠当たりのTRM-115の含量が80mgとなるようにとなるように打錠した。

155.2部
97.8部
30.0部
15.0部
2.0部

物の胃内滞留時間平均2時間）をモデル化した下記試験法で行った。結果を表1に示す。

試験法

容器 200ml容量のビーカー

攪拌方法 攪拌子

試験液 160ml

30 （日本薬局方崩壊試験液第2液*40ml+精製水120ml）

液温 37±1℃

試験時間 120分

【0051】

【表1】

表1 各製剤からの溶出率(%)

	15分	30分	60分	120分
実施例1	72	88	93	92
実施例2	68	75	88	94
実施例3	75	84	90	96
実施例4	72	84	94	95
実施例5	76	89	95	98
実施例6	72	88	94	98
実施例7	65	73	80	96
実施例8	73	83	89	94
実施例9	63	72	82	94
実施例10	68	94	97	97
比較例1	64	81	91	96
比較例2	31	40	46	53
比較例3	87	92	96	96

【0052】(各製剤の比較2)各製剤を40℃に保存し、3カ月後の色の变化を観察した。色の測定には色彩色差計(CR-200:ミノルタカメラ)を使用し、各製剤の試験開始時の明度、彩度、色相を色差基準色とし経時的な変化をΔEで表した。測定は、錠剤は表面を測定した。また、顆粒剤及びカプセル剤の内容物は、粉体セル(CR-A50:ミノルタカメラ)にとり測定した。また、同時にHPLCによるチオウレア誘導体の定量も行った。定量値は試験開始時を100%として表した。結果を表2に示す。

【0053】

【表2】

表2 明度、彩度、色相およびチオウレア誘導体量の経時変化

	ΔE	定量値
実施例1	1.48	100.1
実施例2	0.99	99.9
実施例3	1.25	100.3
実施例4	1.36	99.0
実施例5	1.12	98.7
実施例6	0.80	99.2
実施例7	0.96	96.5
実施例8	0.05	100.2
実施例9	0.25	98.3
実施例10	1.21	99.7
比較例1	9.35	78.5
比較例2	0.88	99.4
比較例3	7.55	89.3

【0054】試験結果1の比較例2の溶出率が低いことより、このチオウレア誘導体には酸の添加が必要であることがわかる。また、試験結果2の比較例1および比較例3の色差の変化が大きくまた定量値が低く、酸との隔壁をもうけない場合は、安定性が悪いことがわかる。このように、チオウレア誘導体は酸と隔壁をもうけ、製剤化することにより、着色もせず安定性の良い製剤とすることができる。

【0055】

【発明の効果】 上述した通り本発明により、ヘリコバクターピロリに対する抗菌作用および抗潰瘍作用を有する

チオウレア誘導体の安定性の良い製剤が得られる。

【手続補正書】

【提出日】 平成5年11月5日

【手続補正1】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 全文

【補正方法】 変更

【補正内容】

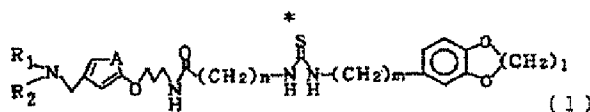
【書類名】 明細書

* 【発明の名称】 チオウレア誘導体含有固形製剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記的一般式(1)で表わされるチオウレア誘導体；

【化1】



【式中R₁及びR₂は同一又は異なって、それぞれ低級アルキル基を示すか、またはR₁及びR₂が一緒になって式-(CH₂)₁-CH(R₃)-(CH₂)₁-（式中R₃は水素または低級アルキル基を示しX及びYは0及至2の整数を示す）を有する基を示し、Aは式-CH=CH-又は-CH=N-を示し、1は1又は2であり、mは0及至2の整数を示し、nは1及至5の整数を示す。】と、精製水に溶解したときpH6.5以下になる酸性物質を互いに接触しないように微視的な隔壁を設けて配合したことを特徴とする経口用製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は特定のチオウレア誘導体を含有する経口製剤及びその製造方法に関する。詳細には溶出性及び安定性の改善されたチオウレア誘導体含有固形製剤とその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 薬物を経口製剤の形態にする場合は、乾式法あるいは湿式法などにより顆粒を製しカプセルに充填したりあるいは打錠して製剤化する。一般的に塩基型の有効成分は水溶性が低く難溶性な場合が多くこのままでは消化管内での溶解性に乏しく十分な薬効が期待できないため生体に無害な酸との塩を形成させ使用するか、あるいは製剤化時に塩基型の薬物に酸類を添加するなどの方法により製剤化されてきた。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明に用いる一般式(1)で示されるチオウレア誘導体は、ヘリコバクターピロリ(Helicobacter pylori)に対する抗菌作用および

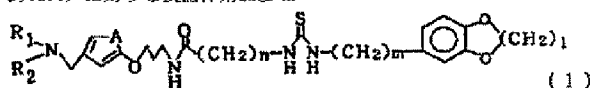
※抗潰瘍作用を有するものである(特願平3-227466)が、酸性物質との塩は結晶性が極めて低くかつ塩基自体の結晶性が高いという特性があり、従来技術による塩の形成は結晶化しにくく、酸性物質を添加して乾式法あるいは湿式法にて製剤化しても、チオウレア誘導体と接触し、非晶質化し着色及び分解が起き良好な安定性が得られず充分な薬効も期待できないものであることがわかった。従って本発明の目的は、良好な溶出性および安定性を有するチオウレア誘導体の製剤を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】 かかる点から、本発明者らは一般式(1)で表わされるチオウレア誘導体を有効成分とする溶出性及び安定性の優れた固形製剤を得ることを目的としてその製剤組成について研究を行ってきた。その結果一般式(1)で表わされるチオウレア誘導体を固形製剤にするに当たり、チオウレア誘導体もしくはその顆粒または/および精製水に溶解したときpHを6.5以下にする酸性物質もしくはその顆粒をコーティングするか、酸又はチオウレア誘導体の一方を造粒または製錠後コーティングし、他方をドライコーティングすることにより、溶出特性、安定性が特異的に改善される固形製剤が得られることを見出し本発明を完成した。つまり上記本発明とは下記的一般式(1)で表わされるチオウレア誘導体；

【0005】

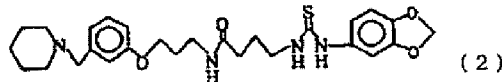
【化2】



【0006】 【式中R₁及びR₂は同一又は異なって、それぞれ低級アルキル基を示すか、またはR₁及びR₂が一

脂になって式 $-(CH_2)_l-CH(R)_m-(CH_2)_n-$ (式中 R は水素または低級アルキル基を示し X 及び Y は0及至2の整数を示す)を有する基を示し、 A は式 $-CH=CH-$ 又は $-CH=N-$ を示し、 l は1又は2であり、 m は0及至2の整数を示し、 n は1及至5の整数を示す。]と、精製水に溶解したとき pH 6.5以下になる酸性物質を互いに接触しないように微視的な隔壁を設けて配合したことを特徴とする経口用製剤である。また、上記チオウレア誘導体または/および上記の酸性物質が、コーティングされている製剤である。また、上記酸性物質が有機酸または酸性塩類からなる製剤である。

【0007】また、本発明は下記的一般式(1)で表わ*



【0009】上記のTRM-115は融点117℃の白色又は微黄色の結晶状の粉末であり、クロロホルムに極めて溶け易く、エチルアルコール、メチルアルコール、アセトニトリルにやや溶け易く、水にはほとんど溶けない。本発明に使用できるチオウレア誘導体は、もちろん上記一般式(2)のものに限定されず上記一般式(1)で表わされるチオウレア誘導体であれば良い。また、酸性物質は生体に対し無毒であればよく、たとえば、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、リン酸2水素カリウムなどがあげられる。本発明の微視的な隔壁には、粉末コーティングによる表面処理または成膜性物質のコーティングなどがあげられる。

【0010】粉末コーティングに使用できる成分としては、一般に医薬品に用いられる賦形剤であればよく、たとえば、乳糖、デンプン、タルク、酸化チタン、白糖、ブドウ糖、リン酸カルシウム、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、炭酸カルシウム結晶セルロースなどがあげられる。また、成膜性物質は、生体にとって無毒性であればよく、例えば、コーティング剤は、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メチルセルロース、ポリビニールアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルエチルセルロース、エチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、アミノアルキルメタアクリレート、メタアクリル酸コポリマー(Eudragit RS, E, L, L30D, NE30D)、シェラックなど生体に無害な高分子の成膜性物質が挙げられる。

【0011】前記のコーティング剤は、他に可塑剤たとえばアセチル化モノグリセリド、ジエチルフタレート、トリアセチン、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸トリブチル、又はクエン酸アセチルトリブチルのようなクエン酸エステル、プロピレング

*されるチオウレア誘導体もしくはその顆粒と、精製水に溶解したとき pH を6以下にする酸性物質もしくはその顆粒のどちらかまたは両成分ともコーティングすることとを特徴とする固形製剤及びその製造方法である。本発明で使用するチオウレア誘導体は結晶性の粉末であり、一般に水に対して難溶性である。そしてチオウレア誘導体(1)の典型例としては、例えば下記の一般式(2)で表わされるTRM-115である。

【0008】

【化3】

リコール、トリブチリン、グリコール酸ブチル、フタルブチル、グリセリン、ポリエチレングリコール、トリ酢酸グリセリル、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジブチル、ヒマシ油、又はアセチルモノグリセリドを添加することも可能である。また、着色剤のようなコーティングの技術分野において周知の他のコーティング添加剤を加えることもできる。

【0012】コーティング剤及びコーティング添加剤の個々の量は、当業者によって定められる限界の範囲内において変動させることができる。

好適には当該コーティング剤は：

コーティング剤 40~100 (W/W%)

可塑剤 0~20 (W/W%)

からなり、コーティングを施していない投与剤形に対して2~30%の量のコーティング剤好ましくは2~14%の量にて存在する。用いるコーティング剤は、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロースである。好ましい可塑剤はプロピレングリコールである。

【0013】本発明の固形製剤は、チオウレア誘導体(1)もしくはチオウレア誘導体に、賦形剤、崩壊剤、結合剤を常法により混合、造粒した粒状物と、有機酸もしくは有機酸に、賦形剤、崩壊剤、結合剤を常法により混合、造粒した粒状物の両成分または一方にコーティングし、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、さらには、崩壊剤、賦形剤等を加え錠剤にすることにより製造することができる。好ましくは当該有機酸の配合量は、TRM-115、80mgに対して10mg~80mgである。

以下、実施例を示し本発明を更に詳細に説明する。

【0014】

【実施例】

(実施例1) ヒドロキシプロピルセルロースの全量をエチルアルコール・水混液(1:1)に溶かして以下の組成の2.5%(w/w)の溶液を得た。(以下結合液-1)

結合液-1	
ヒドロキシプロピルセルロース	5 部
エチルアルコール	97.5 部
精製水	97.5 部
【0015】乳糖、クロスカルメロースナトリウム、TRM-115をベンチネーダー（PNI：入江商会）で混合し、結合液-1を加え練合し、ペレッター（EXK-1：不二パウダル）で造粒する（スクリーン穴径0.＊	
A顆粒-1	
乳糖	78.2 部
クロスカルメロースナトリウム	14.0 部
TRM-115	100.0 部
結合液-1	72.0 部
【0016】コハク酸をピンミル（160Z：パウレック）で粉碎し結合液-1を加えベンチネーダーで練合しペレッターにて造粒する（スクリーン穴径0.6mm）。こ※	
B顆粒-1	
コハク酸	20.0 部
結合液-1	6.0 部
【0017】B顆粒-1を以下の組成に示したコーティ★	
コーティング液-1	
エチルセルロース	75.0 部
クエン酸トリエチル	0.75 部
精製水	150.0 部
エチルアルコール	1500.0 部
【0018】B顆粒-1を流動層造粒装置（STREA-1：パウレック）に入れ以下の条件でコーティングレ☆	
充填量	302.25g
入口温度	20～30℃
噴霧圧	1～2kg/cm ²
コーティング液流量	5g/分
スプレーしたコーティング液量	461.3g
【0019】A顆粒-1とコーティングしたB顆粒-2、乳糖、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウムを以下の通りとりV型混合機（VK-1：池本理化）にて混合する。次に、一錠当たりのTR◆	
A顆粒-1	155.20 部
B顆粒-2	32.25 部
乳糖	108.05 部
クロスカルメロースナトリウム	3.5 部
ステアリン酸マグネシウム	1.0 部
【0020】（実施例2）実施例1で調製したB顆粒-1に以下の組成に示したコーティング液にてスプレーコートする。	
コーティング液-2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	25 部
プロピレングリコール	5 部
エタノール	250 部
精製水	125 部
【0021】B顆粒-1を流動層造粒機に入れ以下の条件でコーティングした。	
充填量	500g
給気温度	40～50℃
噴霧空気圧	1～2kg/cm ²
コーティング液量	765g

【0022】このコーティングしたB顆粒（B顆粒-3とする）と、実施例1で調製したA顆粒をクロスカルメロースナトリウム、乳糖、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウムを以下の通りとり、V型混合機にて混合*

A顆粒-1	155.20 部
B顆粒-3	33.42 部
乳糖	76.97 部
結晶セルロース	30.0 部
クロスカルメロースナトリウム	3.5 部
ステアリン酸マグネシウム	1.0 部

【0023】（実施例3）実施例1で調製したB顆粒-1に以下の組成に示したコーティング液にてスプレーコ※

コーティング液-3	
オイドラギットNE30D	83.3 部
精製水	166.6 部

【0024】B顆粒-1を流動層造粒機に入れ以下の条★ ★件でコーティングした。

充填量	500g
給気温度	30~40℃
噴霧空気圧	1~2Kg/cm ²
コーティング液量	249.9g

【0025】このコーティングしたB顆粒（B顆粒-4とする）と、実施例1で調製したA顆粒と下記の割合で☆ ☆混合し顆粒剤とした。

A顆粒-1	155.2 部
B顆粒-4	31.7 部

【0026】（実施例4）実施例1で調製したB顆粒-1に以下の組成に示したコーティング液にてスプレーコ◆ ◆トする。

コーティング液-4	
オイドラギットRS100L	25 部
ポリエチレングリコール#6000	2.5 部
エタノール	250 部
精製水	80 部

【0027】B顆粒-1を流動層造粒機に入れ以下の条★ ★件でコーティングした。

充填量	500g
給気温度	40~50℃
噴霧空気圧	1~2Kg/cm ²
コーティング液量	357.5g

【0028】このコーティングしたB顆粒（B顆粒-5とする）と、実施例1で調製したA顆粒にステアリン酸マグネシウムを加え、V型混合機にて混合する。次に、※ ※1カプセル当たりのTRM-115の含量が80mgでかつ有機酸の含量が30mgとなるようにとなるように2号カプセルに充填した。

A顆粒-1	155.20 部
B顆粒-5	31.89 部
ステアリン酸マグネシウム	1.0 部

【0029】（実施例5）実施例1で調製したA顆粒-1に以下の組成に示したコーティング液にてスプレーコ★ ★トする。

コーティング液-5	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	25 部
プロピレングリコール	5 部
エタノール	250 部
精製水	125 部

【0030】A顆粒-1を流動層造粒機に入れ以下の条 件でコーティングした。

充填量	500g
給気温度	40~50℃
噴霧空気圧	1~2Kg/cm ²
コーティング液量	765g
【0031】このコーティングしたA顆粒（A顆粒-2とする）と、実施例1で調製したB顆粒-1をクロスカルメロースナトリウム、乳糖、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウムを以下の通りとり、V型混合機にて*	
A顆粒-2	172.8部
B顆粒-1	30.2部
乳糖	57.0部
結晶セルロース	30.0部
クロスカルメロースナトリウム	15.0部
ステアリン酸マグネシウム	2.0部
【0032】（実施例6）クエン酸をピンミルで粉砕し結合液-1を加えベンチニーダーで練合しペレッターにて造粒する（スクリーン穴径0.6mm）。この湿式顆粒※	
B顆粒-6	
クエン酸	20.0部
結合液-1	6.0部
【0033】B顆粒-6を流動層造粒機に入れ以下の条★ ★件でコーティングした。	
コーティング液-2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	25部
プロピレングリコール	5部
エタノール	250部
精製水	125部
条件	
充填量	500g
給気温度	40~50℃
噴霧空気圧	1~2Kg/cm ²
コーティング液量	765g
【0034】このコーティングしたB顆粒（B顆粒-7とする）と、実施例1で調製したA顆粒をクロスカルメロースナトリウム、乳糖、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウムを以下の通りとり、V型混合機にて混合☆	
A顆粒-1	155.20部
B顆粒-7	33.42部
乳糖	64.47部
結晶セルロース	30.0部
クロスカルメロースナトリウム	15.0部
ステアリン酸マグネシウム	2.0部
【0035】（実施例7）酒石酸をピンミルで粉砕し結合液-1を加えベンチニーダーで練合しペレッターにて造粒する（スクリーン穴径0.6mm）。この湿式顆粒◆	
R顆粒-8	
酒石酸	20.0部
結合液-1	6.0部
【0036】B顆粒-8を流動層造粒機に入れ以下の条	
コーティング液-2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	25部

*混合する。次に、一錠当たりのTRM-115の含量が80mgでかつ有機酸の含量が30mgとなるようにとるように打錠した。

※を乾燥し顆粒を得る。次にこの顆粒を解砕し18.5メッシュを通り42メッシュに残る顆粒を分級し以下の組成の顆粒を得る。

☆する。次に、一錠当たりのTRM-115の含量が80mgでかつ有機酸の含量が30mgとなるようにとるように打錠した。

◆乾燥し顆粒を得る。次にこの顆粒を解砕し18.5メッシュを通り42メッシュに残る顆粒を分級し以下の組成の顆粒を得る。

プロピレングリコール	5 部
エタノール	250 部
精製水	125 部

条件

充填量	500 g
給気温度	40~50℃
噴霧空気圧	1~2 Kg/cm ²
コーティング液量	765 g

【0037】このコーティングしたB顆粒（B顆粒-9とする）と、実施例1で調製したA顆粒をクロスカルメロースナトリウム、乳糖、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウムを以下の通りとり、V型混合機にて混合*

A顆粒-1	155.20 部
B顆粒-9	33.42 部
乳糖	64.47 部
結晶セルロース	30.0 部
クロスカルメロースナトリウム	15.0 部
ステアリン酸マグネシウム	2.0 部

【0038】（実施例8）実施例1のB顆粒-1に結晶セルロースおよびステアリン酸マグネシウムを加え混合後5mmφで打錠しさらにコーティングを施し、これを※

核錠

B顆粒-1	30.2 部
結晶セルロース	15.0 部
ステアリン酸マグネシウム	0.5 部

【0039】核錠コーティング

下記処方分のコーティング液を錠剤970部に対してコーティングする。

コーティング液-2

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	25 部	★
A顆粒-1		
結晶セルロース		
クロスカルメロースナトリウム		
ステアリン酸マグネシウム		

【0041】（実施例9）ピンミルで粉砕したコハク酸を、ヒドロキシプロピルセルロースを5%含有するエタノール溶液を結合液（結合液-2）として、ノンバレル103（球形シヨ糖：フロイント産業社製）に、遠心流動コーティング装置（CF-360：フロイント産業社製）を用いて粉末コーティングした（B-顆粒10）。

結合液-2

ヒドロキシプロピルセルロース	5 部
エタノール	95 部
B顆粒-10	
ノンバレル103	10 部
コハク酸	10 部
結合液-2	10 部

【0042】この顆粒を乾燥したのち、同装置で結合剤1を噴霧しながら、コーンスターチを添加し粉末コーティングを行った（B顆粒-11）。

*する。次に、一錠当たりのTRM-115の含量が80mgでかつ有機酸の含量が30mgとなるようにとなるように打錠した。

※核錠とし、外層に実施例1で調製したA顆粒1に結晶セルロースおよびステアリン酸マグネシウムを加え有核打錠を行った。

★プロピレングリコール	5 部
エタノール	250 部
精製水	125 部

【0040】これを核錠とし外層を1錠あたり以下の処方方で打錠した。

A顆粒-1	155.2 部
B顆粒-11	
B顆粒-10	10 部
結合液-2	5 部
コーンスターチ	5 部

【0043】また、同装置を使用し、結合液-1を噴霧しながらTRM-115とコーンスターチを3：1で混合した粉末を添加し造粒した（A顆粒-3）。

A顆粒-3	
ノンバレル103	10 部
TRM115	15 部
コーンスターチ	5 部
結合液-2	20 部

次に、一カプセル当たりのTRM-115の含量が80mgでかつ有機酸の含量が30mgとなるように2号カプセルに充填した。

【0044】（実施例10）結合液-2を媒体とし遠心

流動コーティング装置（CF-360）を用い、ノンパ
レル103に、ピンミルで粉碎した酒石酸、乳糖、TR
M115乳糖2倍散を順次粉末コーティングし、造粒し
TRM115の含量が80mgになるように2号カプセル
セルに充填した。

ノンパレル103 20部
酒石酸 40部
乳糖 100部

A顆粒-1
B顆粒-1
乳糖
結晶セルロース
クロスカルメロースナトリウム
ステアリン酸マグネシウム

【0046】（比較例2）実施例1のA顆粒-1をクロ
スカルメロースナトリウム、乳糖、結晶セルロース、ス
テアリン酸マグネシウムを以下の通りとり、V型混合機※

A顆粒-1
乳糖
結晶セルロース
クロスカルメロースナトリウム
ステアリン酸マグネシウム

【0047】（比較例3）結合液-2を媒体とし遠心流
動コーティング装置（CF-360）を用い、ノンパレ
ル103に、ピンミルで粉碎した酒石酸、TRM115
乳糖2倍散を順次ドライコーティングし、造粒しTRM
115の含量が80mgになるように2号カプセルに充
填した。

ノンパレル103 20部
酒石酸 40部
TRM115乳糖2倍散 160部
結合液-2 100部

【0048】（各製剤の比較1）各製剤の溶出性を比較
した。溶出試験は、実際の生体（胃液量約40ml、食
物の胃内滞留時間平均2時間）をモデル化した下記試験

+ TRM115乳糖2倍散 160部
結合液-2 100部

【0045】（比較例1）実施例1のA顆粒-1とB顆
粒-1をクロスカルメロースナトリウム、乳糖、結晶セ
ルロース、ステアリン酸マグネシウムを以下の通りと
り、V型混合機にて混合する。次に、一錠当たりのTR
M-115の含量が80mgでかつ有機酸の含量が30
mgとなるようにとなるように打錠した。

155.2部
30.2部
66.3部
30.0部
15.0部
2.0部

※にて混合する。次に、一錠当たりのTRM-115の含
量が80mgとなるようにとなるように打錠した。

155.2部
97.8部
30.0部
15.0部
2.0部

法で行った。結果を表1に示す。

試験法

容器 200ml容量のビーカー

攪拌方法 攪拌子

試験液 160ml

（日本薬局方崩壊試験液第2液*40ml+精製水12
0ml）

液温 37±1℃

試験時間 120分

【0049】

【表1】

表1 各製剤からの溶出率(%)

	15分	30分	60分	120分
実施例1	72	88	93	92
実施例2	68	75	88	94
実施例3	75	84	90	96
実施例4	72	84	94	95
実施例5	76	89	95	98
実施例6	72	88	94	93
実施例7	65	73	80	96
実施例8	73	83	89	94
実施例9	63	72	82	94
実施例10	88	94	97	97
比較例1	64	81	91	96
比較例2	31	40	46	53
比較例3	87	92	96	96

【0050】(各製剤の比較2)各製剤を40℃に保存し、3カ月後の色の变化を観察した。色の測定には色彩色差計(CR-200:ミノルタカメラ)を使用し、各製剤の試験開始時の明度、彩度、色相を色差基準色とし経時的な変化をΔEで表した。測定は、錠剤は表面を測定した。また、顆粒剤及びカプセル剤の内容物は、粉体セル(CR-A50:ミノルタカメラ)にとり測定した。また、同時にHPLCによるチオウレア誘導体の定量も行った。定量値は試験開始時を100%として表した。結果を表2に示す。

【0051】

【表2】

表2 明度、彩度、色相およびチオウレア誘導体量の経時変化

	ΔE	定量値
実施例1	1.48	100.1
実施例2	0.99	99.9
実施例3	1.25	100.3
実施例4	1.36	99.0
実施例5	1.12	98.7
実施例6	0.80	99.2
実施例7	0.96	96.5
実施例8	0.05	100.2
実施例9	0.25	98.3
実施例10	1.21	99.7
比較例1	9.35	78.5
比較例2	0.88	99.4
比較例3	7.55	89.3

【0052】試験結果1の比較例2の溶出率が低いことより、このチオウレア誘導体には酸の添加が必要であることがわかる。また、試験結果2の比較例1および比較例3の色差の変化が大きくまた定量値が低く、酸との隔壁をもうけない場合は、安定性が悪いことがわかる。このように、チオウレア誘導体は酸と隔壁をもうけ、製剤化することにより、着色もせず安定性の良い製剤とすることができる。

【0053】

(18)

特開平6-305960

【発明の効果】 上述した通り本発明により、ヘリコバク
ターピロリに対する抗菌作用および抗炎症作用を有する

チオウレア誘導体の安定性の良い製剤が得られる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁵

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 D 317/58

(72)発明者 渡邊 富夫

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地
テルモ株式会社内

(72)発明者 鈴木 啓紀

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地
テルモ株式会社内